Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

# Verhalten des Säure-Basen Haushaltes und der Lungenfunktion bei kurzzeitiger Anwendung verschiedener Diuretika

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans-Jürgen Fröhlich
aus Frankfurt/Oder

Würzburg, den 4. Juli 1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

# Verhalten des Säure-Basen Haushaltes und der Lungenfunktion bei kurzzeitiger Anwendung verschiedener Diuretika

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans-Jürgen Fröhlich
aus Frankfurt/Oder

Würzburg, den 4. Juli 1980

| | |
|---|---|
| Referent: | Professor Dr. med. W. Gross |
| Korreferent: | Professor Dr. med. H. Franke |
| Dekan: | Professor Dr. med. K.H. Wulf |

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 7. 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0037

# INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | VORWORT | 1 |
| II. | METHODIK und THEORETISCHE GRUNDLAGEN | 3 |
| | 1 ) Lungenfunktionsanalyse | 4 |
| | a) Spirometrie | 4 |
| | b) Ganzkörperplethysmographie | 4 |
| | c) Flow-Volumen Messung | 8 |
| | 2 ) Blutgasanalyse | 10 |
| III. | VERSUCHSANORDNUNG | 12 |
| IV. | STATISTIK | 16 |
| V. | ERGEBNIS und GRAPHISCHE DARSTELLUNG | 18 |
| VI. | DISKUSSION | 34 |
| VII. | ZUSAMMENFASSUNG | 50 |
| VIII. | LITERATURVERZEICHNIS | I - XIII |

Abkürzungen

| | |
|---|---|
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BE | Base Excess |
| D | Streuung |
| $FEV_{1.o}$ | 1-Sekundenkapazität |
| $HCO_3^-$ | Carbonat |
| ITGV | Intrathorakales Gasvolumen |
| M | Mefrusid 25 mg |
| K | Kombination Triamteren-Mefrusid je 25 mg |
| $MEF_{5o}$ | max. exspiratorisches Flow-Volumen bei 5o % |
| MFM | Mittlerer Fehler des Mittelwertes |
| MW | Mittelwert |
| $O_2$-Sätt. | Sauerstoffsättigung |
| $PCO_2$ | Kohlendioxydpartialdruck |
| PF | Peak Flow |
| $PO_2$ | Sauerstoffpartialdruck |
| Res | Resistance |
| RV | Residual Volumen |
| St.Bic. | Standard Bicarbonat |
| TK | Totalkapazität |
| VK | Vitalkapazität |
| Ø | Leerwert vor Tabletteneinnahme |

# I. VORWORT

Benzothiadiazine, deren Derivate und Analoga, finden in der Behandlung von mit Oedemen einhergehenden Erkrankungen eine vielfältige Anwendung; nicht allein wegen ihrer relativ starken saluretischen Wirkung, sondern auch aufgrund ihrer geringen Toxizität und der daraus erfolgenden therapeutischen Breite.
Ähnliche Verwendung findet das antikaliuretisch wirkende Diuretikum Triamteren.
Eine Indikation für derartige Diuretika ergibt sich z. B. in der Behandlung der essentiellen Hypertonie.
Die Hypertonie ist ätiologisch einer der Risikofaktoren der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nicht allein durch entsprechende Lebensweise - Diät oder Sport - ist sie prophylaktisch anzugehen, sondern muß in der Regel medikamentös therapiert werden, meist in Form einer Dauertherapie.
Bei Hochdruckformen der Stadien 1 und 1 - 2 ( WHO ) genügt oft als Monotherapie die Gabe von geeigneten Saluretika.
Als eines dieser Mittel hat sich das Mefrusid bewährt, das eine protrahiert verlaufende natriuretische Wirkung mit zusätzlich relativ günstigem Na / K - Quotienten zeigt ( 29 ). Da jedoch eine sorgfältige Überwachung der hierbei auftretenden kaliuretischen Wirkung notwendig ist, wäre ein Präparat mit einem besseren Na / K - Quotienten wünschenswert. Eine solche Substanz ist das antikaliuretisch wirkende Triamteren ( 43 ).
Eine Kombinationsgabe aus beiden Substanzen ermöglicht den gewünschten Effekt einer guten, ausreichenden Diurese, verbunden mit in der Norm verbleibenden Kalium-Werten.

Die bei Mefrusid-Therapie zu erwartenden Säure-Basen Abnormitäten in Richtung einer metabolischen Alkalose aufgrund der induzierten Hypokaliämie, legt die Frage nach dem Ausmaß der respiratorischen Kompensation seitens der Lunge nahe, ebenso die Frage zur Situationsbeschreibung unter Gabe des Kombinationspräparates. Dies alles näher zu erfassen, ermöglicht einerseits die Blutgasanalyse nach dem Mikroverfahren von ASTRUP ( 5 ), andererseits die Spirometrie, insbesondere die Ganzkörperplethysmographie.

## II. METHODIK und THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Nach Einarbeitung in die Methodik und Apparatur wurden auswählende Messungen an 26 gesunden Versuchspersonen durchgeführt, von denen 21 für die Versuchsreihe übernommen wurden.
Untersucht wurden die routinemäßigen Lungenfunktionsanalysen, Flow-Volumen und bodyplethysmographische Druck-Strömungsverläufe, die synchron von XY-Schreibern registriert wurden.
Weiterhin wurde eine Blutgasanalyse nach der Mikro-ASTRUP-Methode vorgenommen.

Im einzelnen wurden folgende Messungen durchgeführt:

## 1 ) Lungenfunktionsanalyse

### a) Spirometrie

Die statischen Lungenfunktionsgrößen Atemzugvolumen ( AV ), Vitalkapazität (VK ), deren Teilvolumina, exspiratorisches Reservevolumen ( ERV ), inspiratorisches Reservevolumen ( IRV ) sowie die dynamische Lungenfunktionsgröße der 1-Sekundenkapazität nach TIFFENEAU, wurden spirometrisch bestimmt. Die Volumina wurden sämtlich über die Integration des Pneumotachogramms ( Pneumotest Fa. Jäger ) gemessen und inspiratorisch auf BTPS-Bedingungen ( Body-Temp.-Pressure-Satuated ) bezogen. Ein XY-Schreiber zeichnete synchron auf ( 1, 4, 6, 15, 16, 19, 21, 31, 32, 35, 41, 45, 56, 62, 63 ).

### b) Ganzkörperplethysmographie

Durch diese Methode wurde das ITGV, TK, RV und die Resistance bestimmt.
Das Prinzip der Ganzkörperplethysmographie beruht auf dem BOYLE-MARIOTTE'schen Gesetz, nach dem das Produkt von Druck ( P ) und Volumen ( V ) in einem abgeschlossenen Raum unter isothermen Bedingungen konstant ist.

$$P.V = \text{konst.} \qquad (1)$$

Ein solch geschlossenes System stellt die Patientenlunge bei Schluß des Munddruckventils dar. Hechelt der Patient bei verschlossenem Munddruckventil, dann gilt

$$P.V = (P + \Delta P) \cdot (V + \Delta V) \qquad (2)$$

dabei ist

$P$ = Atmosphärendruck
$V$ = Intrathorakales Volumen bei Atmosphärendruck
$\Delta P$ = Alveolardruckänderung bei Hechelatmung
$\Delta V$ = Volumenänderung in der Lunge bei Hechelatmung.

Die Auflösung von (2) nach V ergibt

$$V = - \frac{\Delta V}{\Delta P} \cdot (P + \Delta P) \qquad (3)$$

$\Delta P$ ist gegenüber dem Atmosphärendruck so gering, daß bei Vernachlässigung von $\Delta P$ innerhalb der Klammer nur ein Fehler von ca. 0,5 % entsteht ( NOLTE, REIF und ULMER ( 5o ).
Dann gilt

$$V = ITGV = - \frac{\Delta V}{\Delta P} \cdot P \qquad (4)$$

Die Alveolardruckänderung $\Delta P$ wird als Munddruckänderung gemessen, da beide unter diesen Bedingungen übereinstimmen ( 48, 49, 5o ). Die Volumenänderung $\Delta V$ entspricht einer Druckänderung

in der Kammer, die von einem Manometer registriert wird.

In die Beziehung sind noch zwei Korrekturfaktoren einzufügen, die die Umrechnung des in Millibar gemessenen Luftdruckes auf die Kammer-Druck-Dimension von cm $H_2O$ und die Verkleinerung des Kammervolumens um den vom Körper des Probanden eingenommenen Raum berücksichtigen. Letzterer ist erforderlich, da die Eichung bei leerer geschlossener Kabine vorgenommen wird.
Die Eichung geschieht in der Weise, daß eine Amplitude von 4 cm auf der Y-Achse einer Druckänderung von 5o mm $H_2O$ (Alveolardruck) und ein Ausschlag von 5 cm auf der X-Achse einer Volumenänderung in der Kammer von 5o ml entspricht.
Nach ULMER, UHL und Mitarb. gehören u. a. zu den statischen Lungenfunktionsgrößen das intrathorakale Gasvolumen und das durch Subtraktion des ERV von ihm bestimmbare Residualvolumen ( RV ). Durch Addition von VK und RV ergibt sich die Größe der Totalkapazität ( TK ).
Die Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumen ( ITGV ) erfolgt mit dem Ganzkörperplethysmographen ( Fa. Jäger ), der unter BTPS-Bedingungen arbeitet. Das ITGV umfasst alle luftgefüllten Hohlräume des menschlichen Thorax.
Es entspricht bei Normalpersonen der funktionellen Residualkapazität ( FRC ).

Der weiterhin zu messende Parameter ist der Atemwegswiderstand ( Resistance ). Der tracheo-

bronchiale Strömungswiderstand ( Resistance ) ist nach dem OHM'schen Gesetz definiert. Es ist die Beziehung zwischen Alveolär-extrathorakaler Druckdifferenz P und Durchflussvolumen pro Zeiteinheit bzw. Atemstromstärke V/t :

$$R = \frac{\Delta P}{V/t} \qquad (I)$$

und hat die Dimension cm $H_2O$/l·sec. ( BARTELS, COMROE, 6, 7, 22; BARTLETT, DU BOIS, 15, 16, 25, 26 ).

Die Messung der Strömung geschieht pneumotachographisch. Der Druck in den Alveolen wird indirekt über Druckschwankungen in der Kammer gemessen. Aus der beschriebenen Verschlußdruckkurve läßt sich der jeweils einem bestimmten Kammerdruck entsprechende Munddruck und somit der Alveolardruck ablesen.

Bezeichnet man den Winkel, den die Verbindungsgerade des exspiratorischen und des inspiratorischen Umkehrpunktes der registrierten Druck-Strömungskurve mit der X-Achse bildet, als ß, und den Winkel der Hechelkurve mit dem negativen Schenkel der X-Achse als $\alpha$, so ergibt sich

$$\tan \alpha = - \frac{\Delta P}{\Delta V}$$

und

$$\tan \beta = - \frac{V/t}{\Delta V}$$

und damit für die Gleichung ( 4 )

$$ITGV = \frac{P}{\tan \alpha} \qquad (IV)$$

und für die Gleichung (I)

$$R = \frac{\tan \alpha}{\tan \beta} \qquad (V)$$

Die Berechnung erfolgt mit Hilfe des von NOLTE ( 5o ) angegebenen Nomogramms. Bei der Eichung für die Resistance-Messung erfolgt die Einstellung so, daß auf der Y-Achse eine Amplitude von 4 cm einer Strömung von 1 l/sec entspricht, auf der X-Achse wiederum eine Amplitude von 5 cm einer Kammervolumenänderung von 5o ml.

c) Flow-Volumen-Messung

Nach maximaler, vollständiger Inspiration werden während maximaler forcierter Ausatmung, bezogen auf das ausgeatmete Volumen, exspiratorische Flows registriert, die maximale exspiratorische Flow-Volumen-Kurven ergeben ( MEFV ). Am Anfang der forcierten Ausatmung steigt der exspiratorische Flow schnell an. Die Kontraktionsgeschwindigkeit der Ausatmungsmuskulatur bestimmt hauptsächlich diesen Anstieg ( 15, 16, 41, 46, 55, 56 ). Nachdem der Spitzenwert erreicht

ist ( Peak exspiratory Flow, auch Peak Flow ) geht der exspiratorische Flow langsam auf Null zurück. Der Nullpunkt bezeichnet den Endpunkt der forcierten Vitalkapazität. Der ansteigende Teil der Kurve, etwa bei 7o % der VK ( 12, 46 ) ist in gewissen Grenzen unabhängig von der ausgeübten Ausatmungskraft und wird deshalb auch als kraftunabhängig ( effort independent ) bezeichnet ( GORLIN u.a., 12, 22, 39, 46 ). Neben den VK- und $FEV_{1,o}$-Werten ( was der 1-Sekundenkapazität nach TIFFENEAU entspricht ), wurden MEF 5o % und der Peak Flow gemessen.

Sämtliche Messungen wurden im Sitzen vorgenommen. Der Proband atmete nach Aufsetzen der Nasenklemme über ein Gummistück am Pneumotachographen. Nach der Registrierung des Spirogramms und der 1-Sekundenkapazität folgte die ganzkörperplethysmographische Messung der Resistance und der funktionellen Residualkapazität nach den Angaben von NOLTE, REIF und ULMER ( 5o ).

Zur Beurteilung der Lungenfunktionsdaten dienten die Sollwerte von AMREIN, KELLER, JOOS und HERZOG ( 2 ), für AMV und AV die von HARRIS und BENEDICT.

Auf die ausführliche Literatur zur Ganzkörperplethysmographie sei verwiesen ( 1, 2, 4, 6, 7, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 25, 26, 27, 3o, 31, 32, 36, 39, 42, 45, 48, 49, 5o, 54, 62, 63, 64, 65, 66, 68 ).

## 2 ) Blutgasanalyse

Der Säure-Basen-Haushalt des Blutes wurde im Mikroverfahren nach ASTRUP untersucht.
Es wurde das vollautomatische, computergesteuerte Radiometer ABL 2 verwendet, das zur Messung von Mikroblutgasanalysen und Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes dient. Dieses Gerät enthält Elektroden zur Messung des ph, $pO_2$ und $pCO_2$.

Die ph-Elektrode:

Sie besteht aus einer ph-empfindlichen Glasmembran, die einen Innenelektrolyt enthält, in den eine Innenelektrode eintaucht. Als externe Bezugselektrode dient eine Kalomelelektrode. Das ist ein in Quecksilber getauchter Platinfaden, wobei das Quecksilber in Kontakt steht mit einer Quecksilberpaste, Mercurochlorid, Kaliumchlorid und Wasser. Diese Kalomelelektrode befindet sich in einer Kaliumchlorid-Lösung, die mit der zu untersuchenden Probe über eine offene Flüssigkeitsbrücke in Verbindung steht.

Die $pO_2$-Elektrode:

Es ist eine polarographisch kombinierte Platin- und Silber-Elektrode, die in einem Elektrodenmantel steckt und mit einer Polypropylen-Membran abgedeckt ist.

Die $pCO_2$-Elektrode:

Sie arbeitet nach dem SEVERINGHAUS'schen Prinzip

aus kombinierter Glaselektrode und einer Silber/ Silber-Elektrode.

Zur Messung wird das Blut in die waagrechte Mikroelektrode angesaugt. Vor jeder Messung erfolgte eine Eichung.
Das für die Untersuchung benötigte Kapillarblut wurde durch Ohrläppchenpunktion und Aufsaugen in zwei Glaskapillaren gewonnen.

Im einzelnen wurden untersucht:

Tatsächlicher (actual) ph des Blutes
Tatsächlicher (actual) $pCO_2$ des Blutes in mm HG
Basenüberschuß (Base Excess) des Blutes in mval/l (wird für Blut mit ph 7,38 bei einem $pCO_2$ von 4o mm HG als "o" definiert)
Standard (Plasma) Bikarbonat in mval/l Plasma (d. h. Bikarbonat unter standardisierten Bedingungen gemessen:

$pCO_2$ = 4o mm HG
bei $38^{o}$ C
völlig oxygeniertes Blut

um nur die nicht respiratorische Seite des Säure-Basen-Haushaltes bzw. Stoffwechsels auszudrücken)
Aktuelles (actual) Bikarbonat in mval/l Plasma
$pO_2$ des Blutes in mm HG
$O_2$-Sättigung (entspricht der Hämoglobinbeladung mit $O_2$ in Sättigungsprozenten ausgedrückt).

## III. V E R S U C H S A N O R D N U N G

Für meine Versuche stellten sich 26 männliche Versuchspersonen im Alter zwischen 18 und 31 Jahren freiwillig zur Verfügung.

Versuchsaufbau:

1) Voruntersuchung und Vorversuch

2) Erstversuch ohne Medikation

3) Zweitversuch - Messung nach Gabe von Mefrusid

4) Drittversuch - Messung nach Gabe einer Kombination aus Triamteren-Mefrusid

Zu 1) Voruntersuchung und Vorversuch

Um das gesundheitliche Risiko der Probanden im voraus möglichst auszuschalten, wurden folgende Voruntersuchungen durchgeführt:

a) Serumanalyse folgender Parameter

Na, K. Triglyceride, Kreatinin, Fe, Cu, Cholesterin, Ca, anorgan. P, Gesamtbilirubin, Albumin, Gesamteiweiß, Harnsäure, Glucose, Harnstoff/N, LDH, alk. Phosphatase, GOT, GPT, GLDH, $\delta$-GT

b) Blutbild

Zählung von Leukozyten und Erythrozyten

Bestimmung von Hb, HK, MCV, $Hb_E$, MCHC

c) Blutsenkung

d) Serumelektrophorese; $a_1$, $a_2$, ß, $\gamma$-Globuline

e) Ruhe EKG

f) Allg. klin. Untersuchung

Sämtliche Probanden waren aufgrund dieser Untersuchung gesund, hatten keine hydropischen Beschwerden, noch waren sie kaliuretisch auffällig.
Um einen orientierenden Überblick über die zu untersuchenden Parameter zu erhalten, wurden 5 Probanden nach unterschiedlicher Diuretika-Gabe auf Blutgase, Lungenfunktion und Serumwerte untersucht.

Zu 2) Erstversuch ohne Medikation

Nach komplikationsfreiem Verlauf des Vorversuches wurden dann 21 Probanden für den Hauptversuch herangezogen.
Zunächst wurde eine Lungenfunktionsanalyse am Pneumotest- bzw. Bodytestgerät ( Fa. Jäger ) durchgeführt. Hier wurden folgende Größen ermittelt:

Atemzugvolumen, Vitalkapazität und deren Teilvolumina, 1-Sekundenkapazität, Residualvolumen, intrathorakales Gasvolumen, Totalkapazität, Resistance, mittlerer Exspirations Flow bei 5o %, Peak Flow.

Nach diesen Messungen wurde ein ergometrischer Belastungstest vorgenommen. Der Ablauf war wie folgt:

- Entnahme von zwei Röhrchen ungestautem Venenblut ( zu je 15 $cm^3$ ) zur Bestimmung der Serumwerte Pyruvat, Lactat, Glucose, Na, K.

- Entnahme von arterialisiertem Blut per Ohrläppchenpunktion zur Bestimmung der Blutgasparameter, Sauerstoffpartialdruck $pO_2$, Kohlendioxidpartialdruck $pCO_2$, der ph, Basenüberschuß, aktuelles und Standardbikarbonat sowie die Sauerstoffsättigung. Dies geschah mittels eines Blutgasanalysators ( Fa. Radiometer, Typ ABL 2 ).

- Atmen des Probanden über ein Mundstück und Treten des Fahrrad-Spiroergometers ( Fa. Jäger ).

- Zur Überwachung des Probanden wurde ein Monitor-Belastungs-EKG geschrieben, das gleichzeitig die Pulsfrequenz und den Blutdruck registrierte. ( Bezüglich dem detaillierten Ablauf dieser sprioergometrischen sowie der Serumuntersuchung bzw. deren Ergebnisse möchte ich auf die Inaugural-Dissertation von Herrn L. Kammermayer verweisen.)

Zu 3) Zweitversuch - Messung nach Gabe von Mefrusid

Nach dreitägiger Verabreichung von Mefrusid bei einer Dosierung von 2 x 1/die wurden die Lungenfunktionsanalyse, Blutgasbestimmung, Serumwerte und Ergospirometrie unter den gegebenen Umständen wiederholt.

Zu 4) Drittversuch - Messung nach Gabe einer Kombination aus Triamteren-Mefrusid

Nach viertägiger Verabfolgung der Kombination aus Mefrusid und dem antikaliuretisch wirkenden Triamteren wurden bei den Probanden die gleichen Messungen vorgenommen wie beim Erst- und Zweitversuch. Die Dosierung des Kombinationspräparates war ebenfalls 2 x 1/die (morgens und abends jeweils eine).
Während der Einnahme der Medikamente wurde den Probanden eine normale Kost empfohlen.

## IV. S T A T I S T I K

Aus den gefundenen Meßwerten wurde der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s mit $s = \sqrt{\frac{\Sigma (x-\bar{x})^2}{n-1}}$ und

der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

errechnet.

Danach wurde geprüft, ob zwischen dem Nullwert und dem für die verschiedenen Zeitpunkte gefundenen Meßwert ein statistisch gesicherter Unterschied besteht. Es wurde der t-Test angewandt, der von der Nullhypothese ausgeht. $H_o$ : $u=u_o$ wird gegen die Alternative $u \neq u_o$ getestet. Aufgrund einer Zufallsstichprobe vom Umfang n ( hier n=2o ) wird die Testgröße $(t) = \frac{\bar{x}-u_o}{s}\sqrt{n}$ berechnet. Fällt t größer aus als $t_\beta$, so kann die Nullhypothese $H_o$ mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von ß abgelehnt werden. $t_\beta$ sind die ß zweiseitigen Testschranken der t-Verteilung mit dem Freiheitsgrad ( F ) n-1.
Für meinen Test gilt: (t) für $t_{95\%}$ bei $F_{19} \geq 2{,}09$.

Für Meßdaten, die nicht der Normalverteilung genügen, benützte ich den verteilungsunabhängigen Vorzeichen-Rang-Test von WILCOXON. Bei dieser Methode ist die Grenze der Testgröße bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von W=1% und n"2o bei zweiseitiger Annäherung $c_W$=67,o.

Weiterhin wurde der Korrelationskoeffizient r nach der Formel

$$r = \sqrt{\frac{\sum (xi - \bar{x})\ (yi - \bar{y})}{\sum (xi - \bar{x})\ \sum (yi - \bar{y})^2}}$$

errechnet.
Außerdem wurde die Regressionsgerade $\hat{y} = b_o + b_1 x$ aus

$$b_1 = \frac{\sum (xi - \bar{x})\ (yi - \bar{y})}{\sum (xi - \bar{x})^2} =$$

$$= \frac{\sum xiyi - \frac{\sum xi\ \sum yi}{n}}{\sum xi^2 - n\bar{x}}$$

$$b_o = \bar{y} - b_1 x$$

bestimmt.

Die Signifikanzschwellen der entsprechenden Freiheitsgrade wurden aus den "Wissenschaftlichen Tabellen" von GEIGY abgelesen ( 14, 23 ).

## V. ERGEBNISSE und GRAPHISCHE DARSTELLUNG

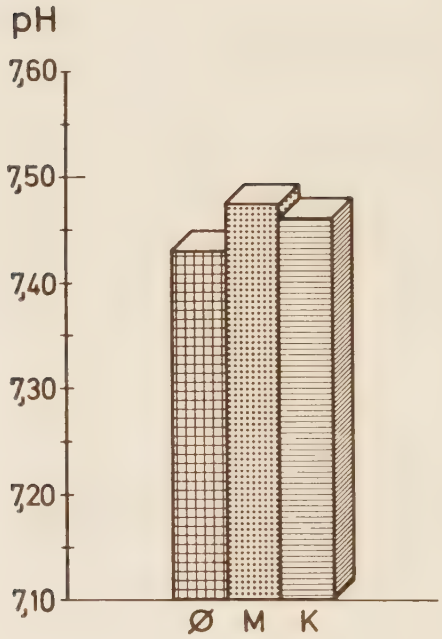


Abb. 1

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| pH | Ø | 7,42 | o,o48 | o,o11 |
| | M | 7,47 | o,o38 | o,oo8 |
| | K | 7,46 | o,o41 | o,oo9 |

Nach einem in der Norm liegenden Ausgangswert, stieg der pH nach Applikation des kaliuretisch wirkenden Mefrusid signifikant an, was der induzierten Hypokaliämie entsprach. Die danach erfolgende Verabreichung der Kombination aus Mefrusid und dem Kalium sparenden Triamteren erbrachte, wiederum signifikant, einen Rückgang des pH-Wertes in Richtung des Ausgangswertes.

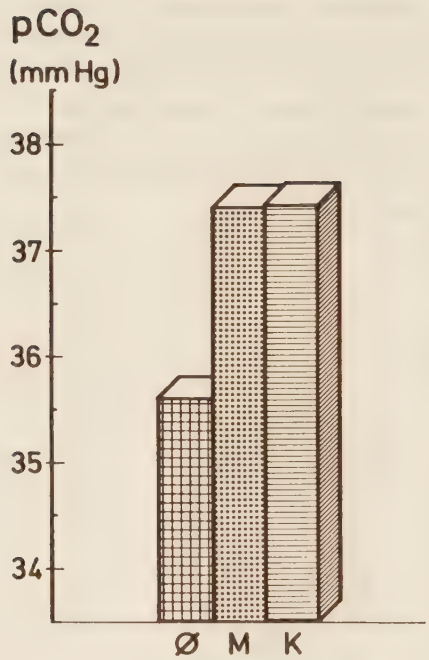


Abb. 2

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| $PCO_2$ | Ø | 35,58 | 3,68 | o,813 |
| | M | 37,33 | 2,817 | o,63 |
| | K | 37,36 | 3,91 | o,87 |

Der Kohlendioxydpartialdruck lag bei der Ausgangsmessung im Normbereich. Er stieg nach Gabe des Mefrusids signifikant an. Dies deutet auf die zu erwartende respiratorische Kompensation, der durch dieses Medikament hervorgerufenen, metabolischen Alkalose hin. Nach der Kombinationsgabe, Mefrusid-Triamteren, stieg der $pCO_2$-Wert nochmals an, aber nur minimal und nicht signifikant. Mithin blieb also das Kompensationsbedürfnis der Lunge erhalten.

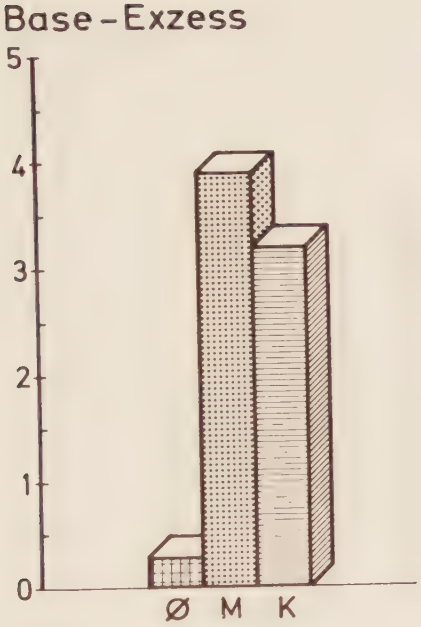


Abb. 3

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| B. Ex. | Ø | o,27 | 3,56 | o,79 |
| | M | 3,89 | 2,48 | o,55 |
| | K | 3,22 | 2,41 | o,54 |

Der Ausgangsmesswert des Basenüberschusses schwankte, wie zu erwarten ist, bei normalem Säure-Basen Haushalt, wenige mval pro Liter um den Nullwert. Danach stieg er signifikant an. Dieses entsprach der durch die Mefrusid-Gabe hervorgerufenen metabolischen Alkalose völlig. Daß das Triamteren in Kombination mit Mefrusid sich auf den Metabolismus günstiger, hier also antikaliuretisch, auswirkte, läßt sich durch den signifikanten Abfall des Base-Excess-Wertes ablesen.

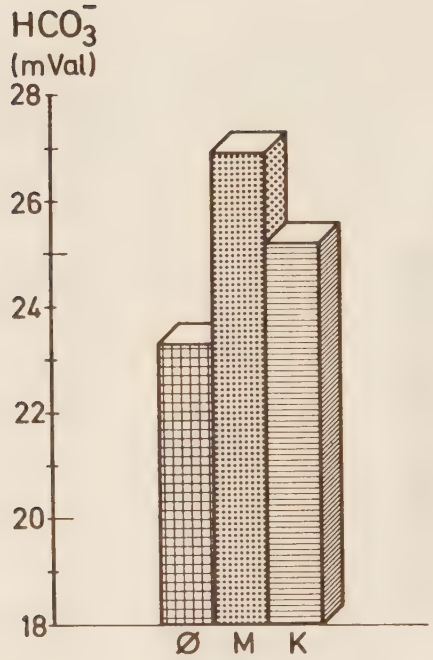


Abb. 4

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| $HCO_3$ | Ø | 23,3 | 3,22 | o,72 |
| | M | 26,97 | 2,45 | o,55 |
| | K | 25,2o | 5,5o | 1,23 |

Das aktuelle Bikarbonat stieg durch die Applikation des Mefrusids signifikant an und wurde somit der metabolischen Alkalose gerecht. Der Kombinationswert fiel danach, wie zu erwarten war, ab. Trotz der durch den t-Test nicht zu ermittelnden Signifikanz entspricht dieser Messwert der sich einpegelnden metabolischen Situation, hervorgerufen einerseits durch die Beigabe des Triamteren, andererseits durch die Kompensation seitens der Lunge.

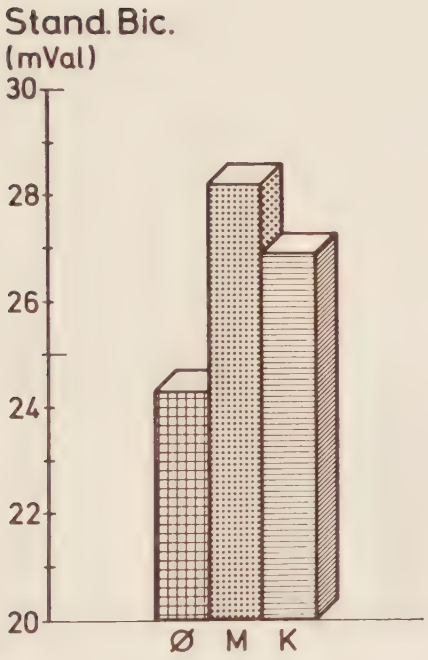


Abb. 5

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| St. Bic. | Ø | 24,32 | 3,06 | 0,68 |
| | M | 28,21 | 2,24 | 0,50 |
| | K | 26,90 | 1,83 | 0,41 |

Das Standard Bikarbonat verhielt sich der hervorgerufenen metabolischen Situation völlig regelgerecht und bei allen Werten signifikant. Der Ausgangswert war der Norm entsprechend und stieg nach der Mefrusid-Verabfolgung deutlich an. Wie schon beim aktuellen Bikarbonat, fiel er nach Kombinationsgabe klar ab. Dies entspricht genau der veränderten metabolischen Lage.

Abb. 6

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| $pO_2$ | Ø | 97,84 | 1o,19 | 2,27 |
| | M | 92,54 | 12,88 | 2,95 |
| | K | 93,8o | 1o,21 | 2,28 |

Der Sauerstoffpartialdruck des Kapillarblutes fiel nach Verabfolgung des Saluretikums Mefrusid doch deutlich, um mehr als 5 mm Hg ab. Leider konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Der $pO_2$-Wert stieg dann allerdings nach Gabe des Kombinationspräparates wieder in die Nähe des Ausgangswertes an.

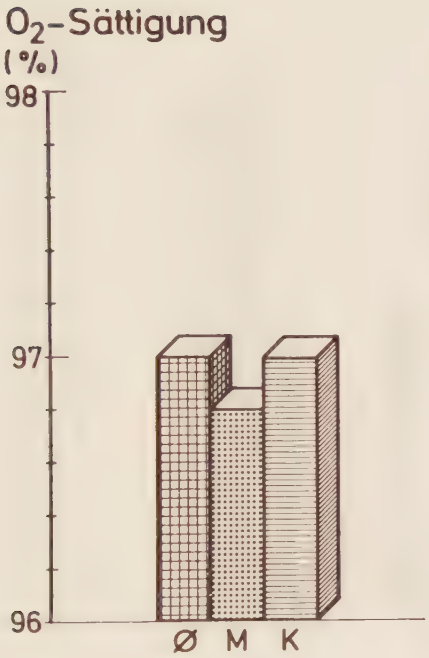


Abb. 7

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| $O_2$-Sätt. | Ø | 97,o4 | o,94 | o,21 |
| | M | 96,84 | 1,34 | o,3o |
| | K | 97,o1 | o,8o | o,18 |

Die $O_2$-Sättigung verblieb im Laufe der Diuretika-Gabe nahezu unverändert. Zwar konnte durch die Mefrusid-Verabreichung ein leichter Abfall registriert werden, nach in der Norm liegenden Ausgangswerten, der sich daraufhin aber, nach Gabe des Kombinationspräpartes, fast wieder auf den Ausgangswert einpegelte; jedoch nicht signifikant.

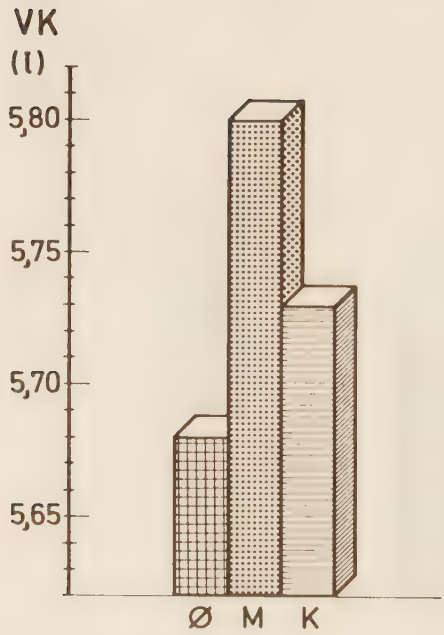


Abb. 8

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| VK | Ø | 5,68 | 1,o2 | o,22 |
| | M | 5,8o | o,94 | o,21 |
| | K | 5,73 | o,95 | o,21 |

Die Vitalkapazität, die sich aus dem inspiratorischen Reservevolumen,dem Atemzugvolumen und dem exspiratorischen Reservevolumen zusammensetzt, nimmt nach Mefrusidgabe deutlich zu, nach Kombinationsgabe aber wieder etwas ab; beides nicht signifikant.

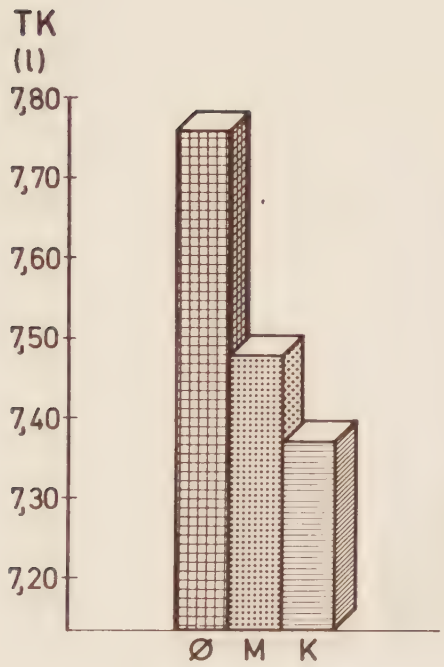


Abb. 9

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| TK | Ø | 7,76 | 1,14 | o,25 |
| | M | 7,48 | 1,38 | o,31 |
| | K | 7,37 | 1,11 | o,24 |

Die Totalkapazität, die sich wie die Vitalkapazität aus dem inspiratorischen Reservevolumen, dem Atemzugvolumen und dem exspiratorischen Reservevolumen zusammensetzt, enthält noch zusätzlich das Residualvolumen und nimmt deutlich nach Gabe des Mefrusides ab, dieses wird unter Kombinationsgabe noch verstärkt, diesmal signifikant. Die Werte sind natürlich deutlich vom Residualvolumen beeinflusst.

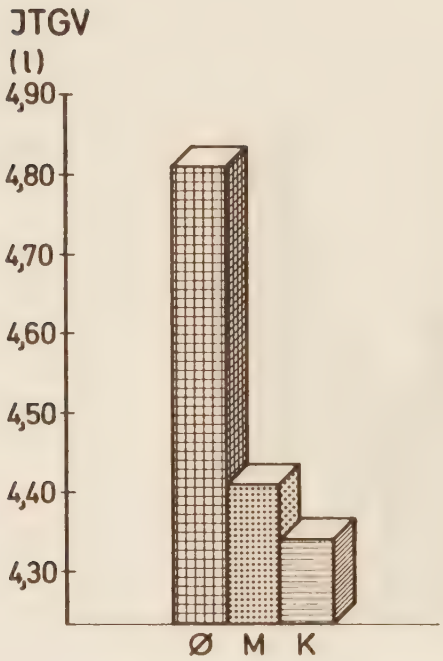


Abb. 1o

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| ITGV | Ø | 4,81 | 1,66 | o,37 |
| | M | 4,41 | o,83 | o,13 |
| | K | 4,34 | o,68 | o,15 |

Der Ausgangswert des ITGV verhielt sich dem männlichen Probandengut gemäß gut im Normbereich. Nach Gabe des ersten Diuretikums Mefrusid fiel es deutlich ab. Noch weiter verstärkt wurde dieser Abfall durch die darauffolgende Gabe der Kombination aus Mefrusid und Triamteren. Es konnte jedoch keine Signifikanz ermittelt werden.

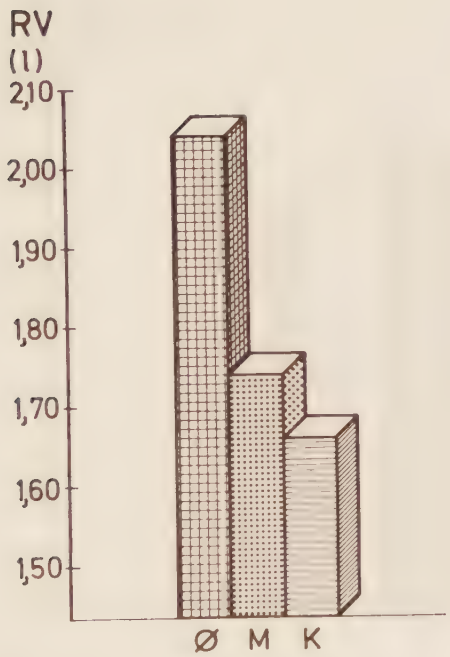


Abb. 11

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| RV | Ø | 2,04 | 0,44 | 0,10 |
| | M | 1,74 | 0,65 | 0,14 |
| | K | 1,66 | 0,57 | 0,12 |

Das Residualvolumen verringerte sich ähnlich dem ITGV-Verlauf augenfällig nach Verabreichung des ersten Präparates. Auch diese Abnahme verstärkte sich nach der darauffolgenden Kombinationsgabe weiter, und zwar diesmal signifikant.

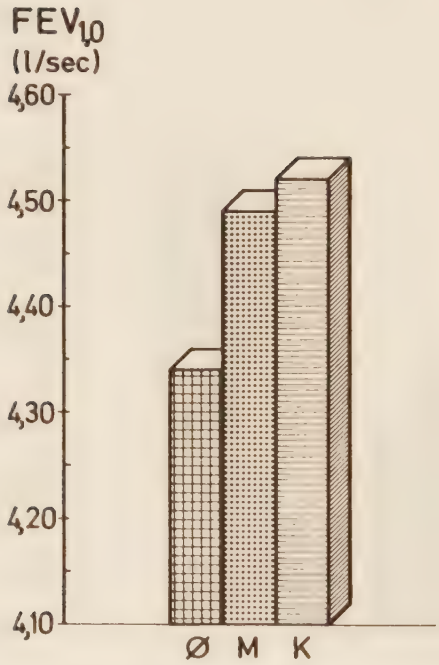


Abb. 12

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| $FEV_{1.o}$ | Ø | 4,34 | o,85 | o,19 |
| | M | 4,49 | o,86 | o,19 |
| | K | 4,52 | o,88 | o,19 |

Die 1-Sekundenkapazität, der Tiffeneau Test, nach der Flow-Volumen-Kurve ermittelt, verhielt sich beim Ausgangswert durchaus in der Norm, die 75 % der Vitalkapazität verlangt ( NOLTE ). Der nach Applikation von Mefrusid ermittelte Messwert lag deutlich über der Norm und steigerte sich erneut nach Verabfolgung des Kombinationspräparates aus Mefrusid und Triamteren auf einen noch günstigeren Wert.

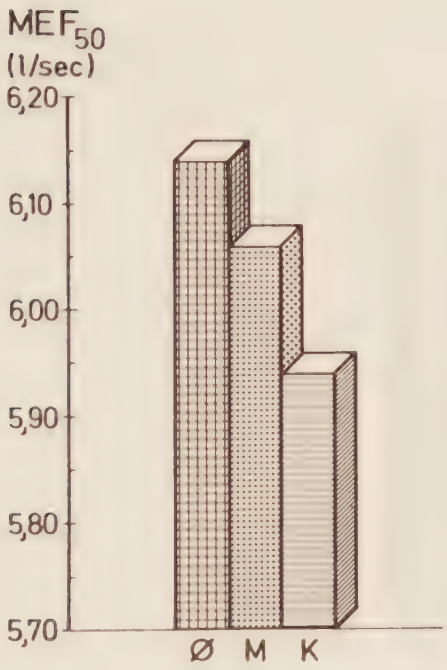


Abb. 13

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| $MEF_{50\%}$ | Ø | 6,14 | 1,91 | o,42 |
| | M | 6,o6 | 1,9o | o,43 |
| | K | 5,94 | 1,64 | o,37 |

Der Ausgangsmesswert des Maximal-Exspiratorischen-Flow-Volumen, bei 5o % ermittelt, synchron im Strömungsverlauf dargestellt, lag gut in der Norm. Im Verlaufe der Verabfolgung der beiden Präparate verringerte er sich zunehmend, wenn auch nicht stark. Eine Signifikanz konnte nicht festgestellt werden.

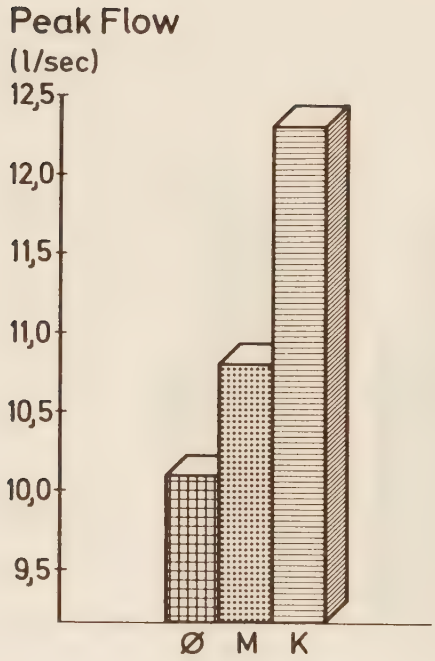


Abb. 14

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| P.F. | Ø | 1o,1o | 1,74 | o,39 |
| | M | 1o,77 | 2,o9 | o,46 |
| | K | 11,29 | 1,64 | o,36 |

Der Spitzenwert der maximal forcierten Ausatmung, Peak Flow, bewegte sich im Normbereich zu Beginn der Versuchsreihe. Er vergrößerte sich nach Gabe des ersten Diuretikums und stieg nochmals nach Verabfolgung des Kombinationspräparates an, diesmal signifikant.

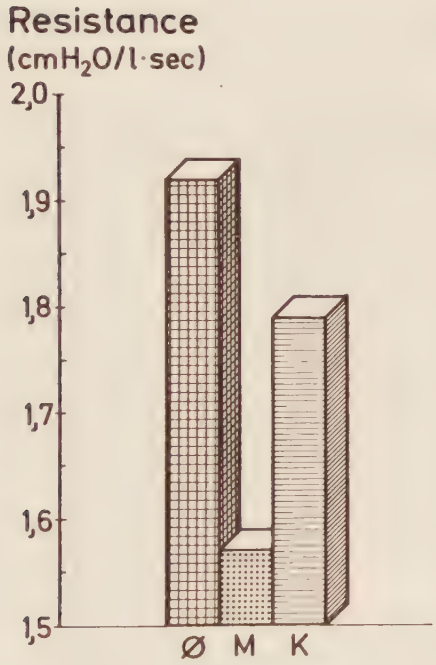


Abb. 15

| | | MW | D | MFM |
|---|---|---|---|---|
| Res. | Ø | 1,92 | o,55 | o,12 |
| | M | 1,57 | o,4o | o,o9 |
| | K | 1,79 | o,67 | o,15 |

Der Atemwegswiderstand, der hauptsächlich von der Geometrie der Atemwege (MATTHYS) abhängig ist, mit - Nase und Pharynxraum - Mund und unterer Pharynxraum mit Larynxbereich - Trachea bis Alveolen - hat sich nach Mefrusid-Gabe signifikant verringert. Die Verabfolgung des Kombinationspräparates ließ den Atemwegswiderstand daraufhin jedoch wieder nahe dem Ausgangswert ansteigen.

## VI. D I S K U S S I O N

Benzothiadiazine, deren Derivate und analog wirkende Verbindungen, sind Sulfonamid-Derivate. Ihre Hauptwirkung liegt in der Rückresorptionshemmung von Na und Cl in den distalen Tubuli. Geringfügig kann auch die $HCO_3$-Ausscheidung gesteigert werden; vor allen Dingen aber nimmt die K-Ausscheidung zu. Die K-Konzentration im Endharn wird durch distale K-Sekretion bestimmt. Da sie zum Teil im Austausch mit der Na-Sekretion erfolgt, wird vermutet, daß die meisten Diuretika kaliuretisch wirken, weil sie das distale Na-Angebot erhöhen ( FORTH, HENSCHLER, 29 ). Bei längerer Anwendung von Thiaziden entwickelt sich bei 24 - 4o % aller Fälle eine Hypokaliämie ( 29 ). Eine Ausnahme bilden lediglich Quecksilber-Diuretika, Amilorid und Triamteren.

Beim Triamteren handelt es sich zwar nicht um einen Aldosteronantagonisten, jedoch hemmt diese Substanz wie Spironolacton die distale Natriumresorption bei gleichzeitiger Hemmung der tubulären Kaliumsekretion, und zwar unabhängig von der zirkulierenden Aldosteronaktivität ( KRAMER, 41 ). Da Triamteren die Carboanhydrase nicht hemmt, muß es sich um eine direkte Wirkung auf die Natriumpumpe bzw. den Austausch von Na gegen K und H handeln ( 43, 56 ).

Die natriuretische Wirkung ist mit der Ausscheidung von 2 - 4 % des filtrierten Na relativ schwach. Somit liegt die Bedeutung des Triamteren eher in der Prophylaxe bzw. der Therapie der Hypokaliämie. Die Kalium sparende Wirkung bleibt erhalten, auch wenn es mit anderen stärkeren Diuretika, hier mit Mefrusid, verab-

reicht wird. Die Chloridausscheidung soll ebenfalls deutlich hinter der von Natrium zurückbleiben ( 41 ).

Mit der bei der Thiazidbehandlung entstehenden Hypokaliämie, was mit einem entsprechenden Verlust an Wasserstoffionen einhergeht, entwickelt sich eine metabolische Alkalose ( 47 ).
Das über die Lunge ständig mehr oder weniger durch Hyper- oder Hypoventilation abgerauchte Kohlendioxid, bewirkt demgegenüber eine respiratorische Alkalose bzw. Acidose. Diese kann sich kompensatorisch zur entsprechenden metabolischen Lage einschalten.
Mithin verfügt das Blut über verschiedene Puffersysteme, die primär die ph-Verschiebung zu regulieren versuchen. Da die End- oder Abfallprodukte des Stoffwechsels überwiegend saurer Natur sind, verfügen diese Puffersysteme eher über die Fähigkeit, Protonen abzufangen, als Hydroxylionen.

Die wichtigsten Puffersysteme sind:

$NaHCO_3 + H^+ \rightleftharpoons H_2CO_3 + Na^+$

$K\ Hb\ O_2 + H^+ \rightleftharpoons H\ Hb\ O_2 + K^+$

$K\ Hb + H^+ \rightleftharpoons H\ Hb + K^+$

$NaProtein + H^+ \rightleftharpoons HProtein + Na^+$

$Na_2HPO_4 + H^+ \rightleftharpoons NaH_2Po_4 + Na^+$

Um diese sauren Valenzen auszuscheiden, verfügt die Niere über verschiedene Möglichkeiten ( DOE, 24 ) :

a) Aktive Wasserstoffionensezernierung im distalen Tubulus

b) Filtration saurer Phosphate und Sulfate

c) Reabsorption des Bikarbonats

d) Ausscheidung des diffuniderten Ammoniaks als Ammoniumoin.
( HOLZGREVE, 37 )

Metabolische Acidosen entstehen häufig durch:

a) vermehrtes Anfallen von Acetessigsäure und Hydroxybuttersäure, z. B. bei Diabetes Mellitus oder im Hungerzustand

b) durch exogene Ammoniumchloridzufuhr

c) durch Bikarbonatverlust, z. B. bei Diarrhoe oder Nierenschaden.

Metabolische Alkalosen hingegen entstehen meist durch Kaliumverlust. Diese Form der Alkalose ist gekennzeichnet durch ein nicht respiratorisch bedingtes Abfallen der extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration, damit Ansteigen des extrazellulären Bikarbonats und als Folge dem Anstieg des ph-Wertes. Der Quotient $HCO_3^-/H_2CO_3$ ist somit erhöht. Der Basenüberschuß steigt an, die Werte für Kalium und Chlor liegen niedrig ( MULHAUSEN, 47 ). Elektrolytverschiebungen an den Membranen sind nach BERLINER, KENNEDY und ORLOFF das ursächliche Ereignis. Das Zusammenwirken zwischen

ATP-Erniedrigung und Kaliumerhöhung in den Erythrozyten bei einem Nateriumtransport in entgegengesetzter Richtung diskutiert GROSS als Ausdruck eines Transportmechanismus. Mit dem Kaliumverlust aus der Zelle kommt es gleichzeitig, nach COOK, COVILLE und DARROW, zum Einströmen von Natrium und Wasserstoffionen, wodurch eine extrazelluläre Alkalose bei einer intrazellulären Acidose entsteht. Allgemein wird angenommen ( BERLINER, 8, 9; BRODSKY, 11; GUBISCH, 33; ORLOFF, 51; PFOLL, 52; PITTS, 53 ; TOUSSAINT, 61 ), daß Kalium- und Wasserstoffionen über denselben Mechanismus in das Tubuluslumen ausgeschieden werden und daß dies gleichzeitig mit einer Natriumresorption einhergeht.
Um diese metabolische Entgleisung abzufangen, kann die Lunge kompensatorisch eingreifen. Parameter für diese respiratorische Kompensation seitens der Lunge sind einerseits die Blutgasanalyse, andererseits die Lungenfunktionsanalyse.

Einige Grundlagen zum Gastransport im Blut sowie zum Säure-Basen-Haushalt:

1) Partialdruck eines Gases:

Unter dem Partialdruck eines Gases in einem Gasgemisch versteht man den Druck, den dieses Gas als Einzelkomponente darin ausübt. Aus den Partialdrucken der einzelnen Gaskomponenten setzt sich der Gesamtdruck eines Gasgemisches zusammen. Dabei üben die Gase einen Druck aus, der ihrem prozentualen Anteil im Gasgemisch entspricht. Für die Löslichkeit eines Gases in einer Flüssigkeit gilt folgendes Gesetz:

Die Menge eines Gases, die sich in einem vorgegebenen Flüssigkeitsvolumen löst, ist dem Partialdruck des Gases in der Gasphase, die sich mit der Flüssigkeit im Gleichgewicht befindet, direkt proportional. D. h. Gaskonzentration in der Flüssigkeit ist gleich dem Gaspartialdruck mal einer Konstanten c, welche als Löslichkeitskoeffizient bezeichnet wird und für jedes Gas eine spezifische Konstante darstellt.

2) Sauerstoff-Transport im Blut:

$O_2$ wird im Blut fast ausschließlich an Hb gebunden transportiert. Nur ein geringer Teil ist physikalisch gelöst. Das Hb-Molekül besteht aus vier Untereinheiten, 2 $\alpha$ und 2 ß Ketten, die jeweils ein $O_2$-Molekül binden können. Von zwei Größen ist diese Sauerstofftransportfähigkeit abhängig:

a) von der zur Verfügung stehenden Menge an Hb

b) vom herrschenden $O_2$-Partialdruck.

Die Abhängigkeit der Sauerstoffbindung an das Hb vom $pO_2$ wird durch deren Dissoziationskurven beschrieben, die der Abhängigkeit der Hb-Sättigung mit $O_2$ von $pO_2$ entspricht. Diese Beziehung ist aufgrund der besonderen Kinetik der Bindung von $O_2$ an Hb, in Form einer Allosterie, nicht linear, sondern weist einen S-förmigen Verlauf auf ( 41, 56 ). Im Bereich der Alveolen, hier herrscht ein $pO_2$ von 1oo mmHg, ändert sich die Sauerstoffsättigung auch bei größeren Druckschwankungen kaum.

Im Gewebe, hier herrscht ein $pO_2$ von 4o mmHg, wird durch den steilen Verlauf dieser Kurve das nötige Druckgefälle, auch bei geringerer Sauerstoffsättigung, aufrecht erhalten.

Die Affinität des Sauerstoffs zum Hb hängt vom pH, vom $pCO_2$ und von der Temperatur des Blutes ab, außerdem von verschiedenen Stoffwechselprodukten, wie z. B. Diphosphoglycerat. Die Affinität wird durch erniedrigte pH, $pCO_2$ und Temperaturwerte gesteigert, umgekehrt durch Erhöhung dieser Parameter herabgesetzt ( PICARD-MAUREAU, 43, 56 ).

3) Kohlendioxyd-Transport im Blut:

Da die Inspirationsluft praktisch kein $CO_2$ enthält, nur o,o3 % der Luft entspricht o,2 mmHg, stammt das gesamte $CO_2$ im Blut aus dem Gewebestoffwechsel. Aufgrund des $CO_2$-Partialdruckgefälles, d. h. des Unterschiedes von hoher $CO_2$-Konzentration im Gewebe und niedriger $CO_2$-Konzentration im Plasma, diffundiert $CO_2$ vom Gewebe ins Plasma. Für den Weitertransport stehen folgende Mechanismen zur Verfügung:

a) etwa 7o % werden durch das Enzym Carboanhydrase zu $H_2CO_3$ hydratisiert. Die Kohlensäure dissoziiert zu $HCO_3^-$ und $H^+$. Die $HCO_3^-$ werden im Austausch gegen $Cl^-$-Ionen an das Plasma abgegeben und die $H^+$-Ionen an Hb gebunden,

b) etwa 2o % werden an die Aminogruppen des Hämoglobins als Carbamino-$CO_2$ gebunden,

c) etwa 1o % bleiben physikalisch gelöst.

Diese unter a), b) und c) aufgeführten Transportmechanismen spielen sich in den Erythrozyten ab, in die der größte Teil des $CO_2$ diffundiert. Ein unbedeutender kleiner Teil des $CO_2$ wird an Pasmaproteine gebunden und letztlich auch als $H_2CO_3$ im Plasma weitergeleitet.

4) Der Säure-Basen-Haushalt des Blutes:

Zu den Begriffen von Säuren und Basen möchte ich auf die entsprechende Definitionen von BRÖNSTED verweisen und deren reichliche Literatur. Ebenso möchte ich auf die reichhaltige Literatur zu den Begriffen Puffer, Pufferkapazität und der Beschreibung von Puffersystemen nach der Henderson-Hasselbach'schen Gleichung verweisen.
Setzt man nun konstante Temperatur voraus, so lässt sich aufgrund der Henderson-Hasselbach'schen Gleichung folgende Aussage machen:

Der pH-Wert wird durch das Verhältnis Konjugierte Base/Säure bestimmt; im Falle des Bikarbonatpuffersystems durch das Verhältnis Bikarbonatkonzentration/Konzentration an gelöstem $CO_2$. Da die Plasma-Bikarbonatkonzentration normalerweise 24 mMol/Liter beträgt, die des gelösten $CO_2$ 1,2 mMol/Liter, so ist das Konzentrationsverhältnis 1:2o. Setzt man diese Werte in die entsprechende Gleichung ein, so

ergibt sich für das Plasma ein ph-Wert von 7,4o. Jede Änderung dieses Quotienten bewirkt eine ph-Verschiebung.

Die $CO_2$-Konzentration im Blut, und damit auch die $H_2CO_3$-Konzentration wird durch die Veränderung der Ventilation über die Lunge reguliert (pulmonale Regulation).
Die Konzentration an $HCO_3^-$ dagegen wird in der Hauptsache durch die Niere beeinflußt (renale Regulation). Durch die Erhöhung der $CO_2$-Konzentration infolge einer Ventilationsstörung wird das Gleichgewicht der Reaktion verändert. (Versuch der $CO_2$-Elimination durch Hyperventilation oder Erhöhung der H-Konzentration). Das entspricht also einer respiratorischen Alkalose bzw. einer respiratorischen Acidose.

Für die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes stehen der Niere zwei Funktionen zur Verfügung:

a) Elimination von H-Ionen

b) Regeneration von $HCO_3^-$.

Diese Aufgabe übernimmt das Tubulussystem der Niere. Die ausgeschiedenen H-Ionen werden in der Hauptsache vom Phosphat- und Ammoniumpuffersystem aufgenommen und im Urin ausgeschieden. Da die Elektroneutralität gewahrt werden muß, wird für jedes ausgeschiedene H-Ion ein Na-Ion resorbiert. Durch das Enzym Carboanhydrase entsteht aus $CO_2+H_2O$ Kohlensäure. Das durch Dissoziation entstandene $HCO_3^-$

wird rückresorbiert, während H ausgeschieden wird. Eine Acidose kann sowohl respiratorisch als auch durch unphysiologisch hohen Anfall an Säureäquivalenten im Stoffwechsel bedingt sein, was einer metabolischen Acidose entspricht. Umgekehrt kann natürlich ein extremer Verlust an Säureäquivalenten, z. B. durch unstillbares Erbrechen, oder medikamentös durch verschiedene Diuretika, zu einer unphysiologischen Erniedrigung der $H^+$-Konzentration führen, was einer metabolischen Alkalose entspricht ( PICARD-MAUREAU, 43, 56 ).

Bei meinen Untersuchungen kam ich zu folgenden Ergebnissen:
Die diuretische und kaliuretische Wirkung des verabfolgten Thiazidderivates Mefrusid zeigte sich in einem signifikanten Anstieg des pH, als Ausdruck der induzierten metabolischen Alkalose. Daß die Lunge versucht, sich hier kompensatorisch einzuschalten, wird durch den signifikaten Anstieg des $pCO_2$ deutlich. In Korrelation zu den pH und $pCO_2$ Veränderungen befanden sich, erwartungsgemäß, das Bikarbonat, das Standardbikarbonat und der Basenüberschuß, die sich ebenfalls signifikant verhielten ( Abb. 16, 17, 18 ).

Der $pO_2$, der deutlich und signifikant abfiel, nach Diuretikagabe, korreliert mit dem Verlauf des $pCO_2$, demgemäß natürlich negativ, was auf die einsetzende Gegenregulation der Lunge in Form einer Hypoventilation hindeutet.
Bereits in der Ausgangssituation korrelierte der pH mit den Lungengrößen Vital- und Totalkapazität. Auch nach Gabe des Kombinationspräparates aus Mefrusid und

Triamteren war dies wieder der Fall, das intrathorakale Gasvolumen eingeschlossen, was allerdings unter der alleinigen Gabe des Mefrusides noch nicht erreicht werden konnte. Das mag teilweise auch an der doch relativ trägen Reaktion der Lunge liegen. Wiederum korrelierten auch die Messwerte des Base-Excess, des Standardbikarbonates und außerdem das Körpergewicht nach Verabreichung des Kombinationspräparates gut mit dem sich der Ausgangssituation nähernden pH, durch den K-sparenden Effekt des hier beigemengten Triamterens hervorgerufen ( Abb. 19 ).
Der $pO_2$ nach Kombinationsgabe, der sich wieder etwas erholte, korrelierte mit der sich ebenfalls wieder verbessernden Sauerstoffsättigung. Dies entspricht leider nicht der unter dem BOHR-Effekt zu erwartenden Verhaltensweise der Sauerstoff-Hämoglobinbindung, die sich unter Sauerwerden des pH, wenn auch nur geringfügig, verschlechtern muß ( Abb. 2o ).
Bei den Lungenfunktionsgrößen fiel auf, daß die Vitalkapazität unter der Thiazidgabe anstieg, nach der Kombinationsgabe wieder etwas fiel, allerdings immer noch höher war als die Ausgangslage. Im Gegensatz dazu verminderte sich das Residualvolumen deutlich unter der Diuretikagabe, sogar signifikant nach dem Kombinationspräparat. Erstaunlicherweise verhielt sich die Totalkapazität, die sich aus der Vitalkapazität und dem Residualvolumen zusammensetzt, wie das Residualvolumen. Es tritt hier sogar nach der Kombination der Medikamente eine Korrelation zwischen beiden Lungenfunktionsparametern auf. Es erhebt sich somit die Frage zu Lasten welcher der die Vitalkapazität aufbauenden Teilvolumina, das Atemzugvolumen, das inspiratorische Reservevolumen und das exspiratorische Reservevolumen, dieses Verhalten geht?

Eine diesbezügliche Aufschlüsselung der einzelnen Volumina zeigt, daß das intrathorakale Gasvolumen, ITGV, was bei Normalpersonen der funktionellen Residualkapazität entspricht, welche sich aus dem Residualvolumen und dem exspiratorischen Reservevolumen darstellt, nach Mefrusidgabe deutlich abnimmt, und zwar um o,1 l mehr als das Residualvolumen unter diesen Bedingungen. Daraus folgt, daß dies auf Kosten des exspiratorischen Reservevolumen geschieht. Demgemäß steigt also die Inspirationskapazität, das Volumen, welches am Ende einer normalen Exspiration maximal eingeatmet werden kann, deutlich an.
Somit zeigt sich also, daß Triamteren in der Lage ist, die durch Mefrusid veränderten Säure-Basen und Lungenfunktionssituation doch einigermaßen auszugleichen.
Derartige Veränderungen des Stoffwechsels sind allerdings bei Oedempatienten nicht entscheidend, da eben hier entsprechendes Substrat (Wasser, Elektrolyte) zur Verfügung stehen. Dagegen ist insbesondere bei der Therapie der essentiellen Hypertonie mit einer derartigen Reaktion des Stoffwechsels zu rechnen, da hier in den meisten Fällen kein hydropisches Krankheitsgeschehen vorliegt.

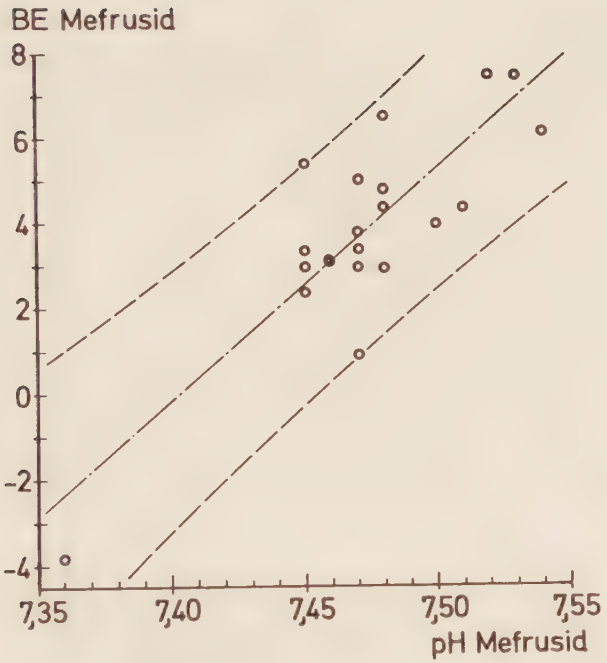


Abb. 16: Korrelation des pH mit dem Base-Excess unter Mefrusid-Gabe

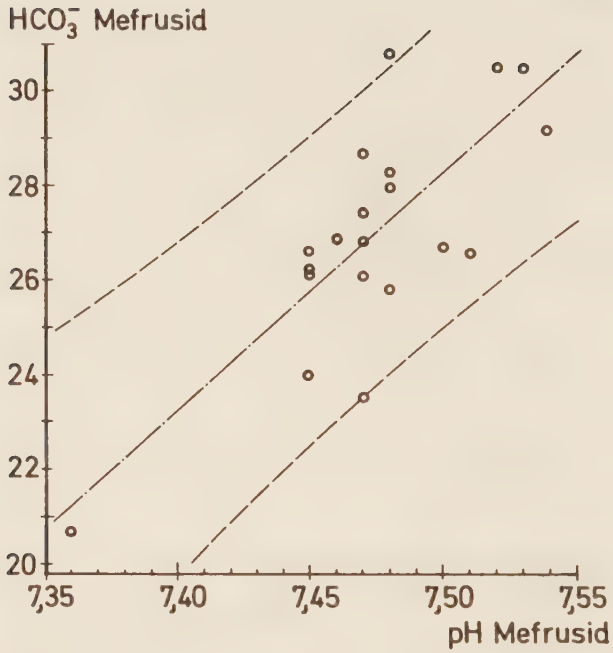


Abb. 17: Korrelation des pH mit dem $HCO_3^-$ unter Mefrusid-Gabe

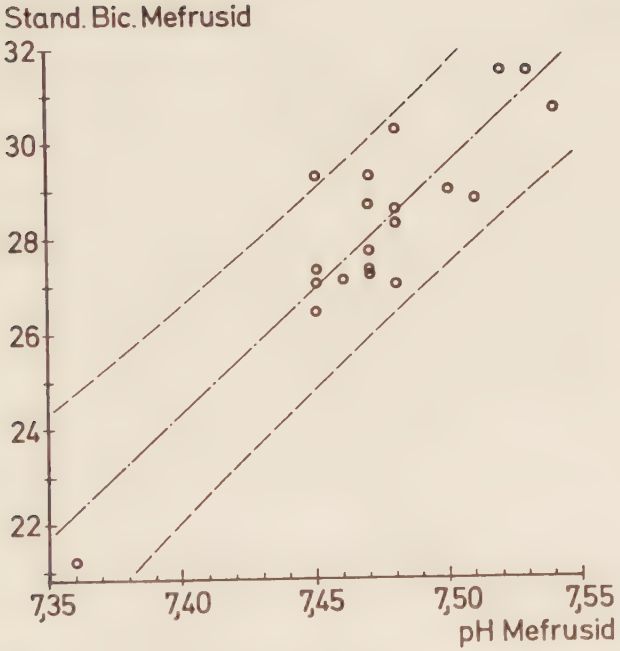


Abb. 18: Korrelation des pH mit dem Standard-Bikarbonat unter Mefrusid-Gabe

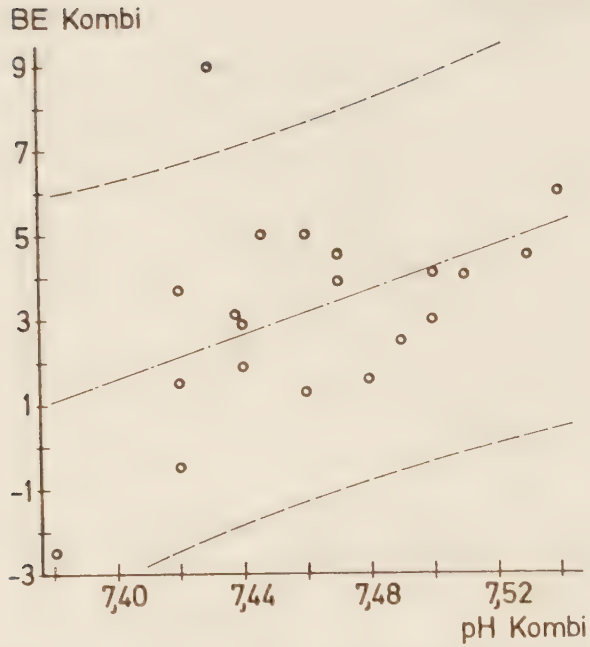


Abb. 19: Korrelation des pH mit dem Base-Excess nach Kombination-Gabe

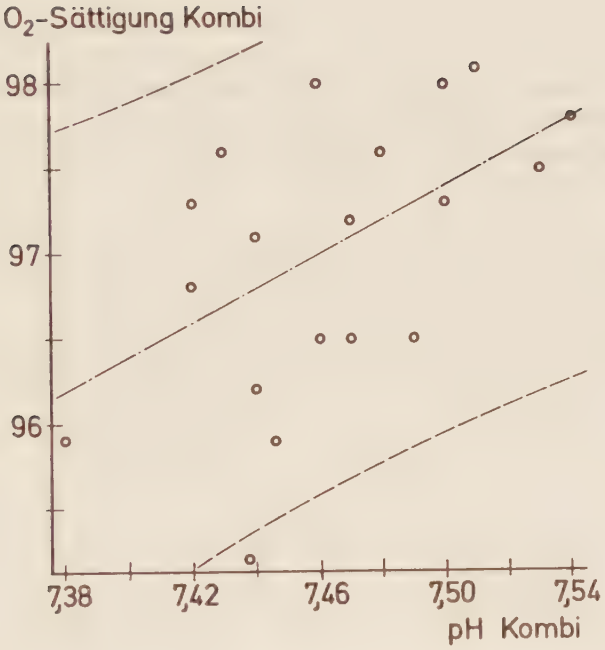


Abb. 2o: Korrelation des $pO_2$ mit der $O_2$-Sättigung nach Gabe des Kombinationspräparates

## VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, die Änderung des Säure-Basen-Haushaltes und der Lungenfunktionsgrößen nach peroraler Gabe zweier Diuretika zu untersuchen.

An 21 nach nicht besonderen Gesichtspunkten ausgewählten gesunden Versuchspersonen wurden Lungenfunktionsmessungen und Blutgasanalysen, sowie deren Schwankungen nach Verabfolgung zweier Diuretika, Mefrusid und eine Kombination aus Mefrusid-Triamteren, in Abständen von 3 bzw. 4 Tagen vorgenommen. Dabei wurden die Einflüsse verschiedener Lungenfüllungen und unterschiedlicher exspiratorischer Anstrengungen im Hinblick auf ganzkörperplethysmographische Druck-Strömungsdiagramme, Flow-Volumen, Kurven und Tiffeneau-Tests geprüft. Die Blutgasanalyse wurde aus Kapillarblut mittels der Mikromethode nach ASTRUP vorgenommen.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe haben gezeigt, daß der pH sich in Richtung der induzierten metabolischen Alkalose signifikant veränderte bei Gabe des ersten Präparates, sich danach, wiederum signifikant, in Richtung des Ausgangswertes bei Gabe des Kombinationspräparates einpegelte. Ebenso signifikant veränderten sich die Blutgasparameter $pCO_2$, Base Excess, Aktuelles- und Standardbikarbonat. Auch die Lungenfunktionsgrößen verhielten sich signifikant, wie die Resistance, der Peak Flow, das Residualvolumen und die Totalkapazität zeigen gegenüber den Ausgangsmessungen, besonders nach

Gabe des Kombinationspräparates. Dies deutet darauf hin, daß als Gegenregulation bezüglich der durch die Diuretika hervorgerufenen metabolischen Alkalose zwar mit einer Hypoventilation, erkennbar an der signifikanten $pCO_2$-Steigerung, gerechnet werden muß, jedoch aber mit gleichzeitig verringertem Atemwegswiderstand, vermindertem Residualvolumen und tieferem Atemzugsvolumen, was seitens der Lunge als bessere Sauerstoffversorgung bezüglich der schlechten metabolischen Situation verstanden werden muß.

Diese Aussage gilt natürlich nur unter der Voraussetzung, daß keine Oedemkrankheit vorliegt.

Herrn Professor Dr. med. W. Gross möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas danken. Für seine nette Anleitung und seine Ratschläge, für seine stete Diskussionsbereitschaft, die mir sehr bei dieser Arbeit halfen, danke ich ihm besonders.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke danke ich für die großzügige Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik und die Übernahme des Korreferates.

Frau Dr. I. Haubitz danke ich für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Fräulein S. Cirulis danke ich herzlich für die Hilfestellung bei der Arbeit im Labor und für die Einführung in die Untersuchungsmethoden.

## VIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


( 1 ) AGOSTINI, E.
MEAD, J.
Statics of the respiratory system, Handbook of Physiology, Respiration I American Physiological Society Washington D.C. ( 1964 )

( 2 ) AMREIN, R.
KELLER, R.
JOOS, H.
HERZOG, H.
Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie
Dtsch. med. Wschr. 94, 1785 ( 1969 )

( 3 ) ANDERSON, O.
The ph, log $pCO_2$ Blood Acid-Base Nomogram. Revised. Scand.
J. Clin. Lab. Invest. 14, 598 ( 1962 )

( 4 ) ANTHONY, A.
VENRATH, H.
Funktionsprüfung der Atmung
J.-Ambrosius Barth Verlag Leipzig ( 1962 )

( 5 ) ASTRUP, P.
JORGENSEN, K.
SIGGARD-ANDERSON, O.
ENGEL, K.
Der Säure-Basen-Stoffwechsel
Eine neue Darstellung;
Lancet ( 196o )

| | | |
|---|---|---|
| ( 6 ) | BARTELS, H.<br>BÜCHERL, E.<br>HERTZ, C.W.<br>RADEWALD, G.<br>SCHWAB, M. | Lungenfunktionsprüfung - Methoden unter Besprechung klinischer Anwendungen<br>B. Gött, H.B. Springer<br>( 1959 ) |
| ( 7 ) | BARTLETT, R.G.<br>BURBACH, H.-F.<br>TRIMBLE, R.C.<br>SPECHT, H. | Airway resistance measurements during any breathing pattern in man<br>J. Appl. Physiol. 14 (1), 89 - 96 ( 1959 ) |
| ( 8 ) | BERLINER, R.W. | Renal Mechanics for Potassum Excretion<br>Harvey Lect. 55, 141 ( 196o ) |
| ( 9 ) | BERLINER, R.W.<br>KENNEDY, Jr.<br>ORLOFF, J. | T.J. Relationship between Acidification of the Urine and Potassum Metabolism<br>Am. J. Med. 11, 274 ( 1951 ) |
| ( 1o ) | BLAND, J.H. | Störungen des Wassers- und Elektrolythaushaltes<br>Stuttgart ( 1959 ) |
| ( 11 ) | BRODSKY, W.A. | Implications of Urinary $CO_2$ Tension on Renal Tubulus Reabsorption of Bicarbonate<br>Fed. Broc. 14, 18 ( 1955 ) |
| ( 12 ) | BURGER, H.C. | The significance of the flow/volume diagram in the study of the mechanics of breathing |

Proc. Tub. Res. Com. 46, 28 ( 1959 )

( 13 ) CALDWELL, P.C. Some aspects of the part played by phosphate compounds in the regulation of certain inorganic ions in cells in: Regulation of the inorganic ion content of the cells Ciba foundation, Study Group No. 5, Churchill Ltd. London 1960 p. 69

( 14 ) CAVALLI-SFORZA, L. Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik Gustav Fischer Verlag, Stuttgart ( 1969 )

( 15 ) COMROE, J.H. Physiologie der Atmung Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York ( 1968 )

( 16 ) COMROE, J.H.
FORSTER, R.E.
DU BOIS, A.B.
BRISCOE, W.A.
CARLSEN, E. Die Lunge Schattauer-Verlag Stuttgart ( 1964 )

( 17 ) COMROE, J.H.
FOWLER, W.S.
Lung function Studies VI
Detection of Uneven Alveola
Ventilation during a single
Breath of Oxygen
Am. J. Med. 1o, 4o8 - 413
( 1951 )

( 18 ) CORBEEL, L.J.
Comparison Between Measure-
ments of functional Residual
Capacity and Thoracic Gas
Volume in Chronic Pulmonanys
Diseas.
Progress. in Presp. Res.
41, 194 - 2o4 ( 1969 )

( 19 ) COTES, J.E.
Lung function
Blackwell Scientific
Publications,
Oxford & Edinburgh ( 1968 )

( 2o ) DARROW, P.
COOKE, R.
COVILLE, F.
Kidney Elektrolyts in Rat
with Alcalosis Associeated
with Potassium Defiency
Am. J. Physiol. 175, 55
( 1953 )

( 21 ) DAYMAN, H.
The expiratory spirogram
Mer. Rev. resp. Dis. 83,
842 ( 1961 )

( 22 ) DIRNAGL, K.
FRUHMANN, G.
Erfahrungen und Überle-
gungen zur Körperplethysmo-
graphischen Messung des
Strömungswiderstandes in den
Atemwegen

Beitr. Klin. Tuberk. 135, 276 ( 1967 )

( 23 ) DOCUMENTA GEIGY — Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. Basel ( 1961 )

( 24 ) DOE, R.P. — Metabolic Acidosis - Nondiabetic Arch. Intern. Med. 116, 717 ( 1965 )

( 25 ) DU BOIS, A.B. — Significance of measurement of airway Resistance Progr. Resp. Res., vol. 4, pp. 1o9 - 115 Karger, Basel/New York ( 1969 )

( 26 ) DU BOIS, A.B. BOTELHO, S.Y. COMROE, J.H. — A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects an in patients with respiratory disease J. Clin. Invest. 35, 327 ( 1956 )

( 27 ) FERRIS, B.G. MEAD, J. OPIE, L.H. — Partitioning of the respiratory flow resistance in man J. Appl Physiol. 19, 653 ( 1964 )

( 28 ) FLYNN, F.
MAIZELS, M.
Cation control in human erythrocytes
J. Physiol. 11o, 3o1
( 1949 )

( 29 ) FORTH, W.
HENSCHLER, D.
RUMMEL, W.
Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie
B. J. Mannheim, Wien, Zürich, 24o ( 1975 )

( 3o ) FRY, D.L.
Theoretical considerations of the bronchial pressure-flow-volume relationships with particular reference to the maximum expiratory-flow-volume curves
Phys. Med. Biol. 3, 174
( 1958 )

( 31 ) GARY, K.
FESSLER, CH.
ULMER, W.T.
Intrapleurale Druckschwankungen der Messung des 1-Sekundenwertes und bei körperlicher Arbeit
Beitr. Klin. Tuberk. 134, 295 ( 1967 )

( 32 ) GERLACH, H.A.
Die Lunge - klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen
Stuttgart Schattauer ( 1964 )

( 33 ) GIEBISCH, G.
The contribution of Measurements of Electrical Phenomena to our knowledge of

| | | |
|---|---|---|
| | | Renal Elektrolyte Transport<br>Progr. Cardion. Dis. 3, 463 ( 1961 ) |
| ( 34 ) | GROSS, W. | Störungen Biologischer Transportmechanismen bei Hepatopathie<br>Habilitationsschrift, Würzburg 1964/65 |
| ( 35 ) | HERBERG, D. | Methodische und diagnostische Probleme bei der Spirometrie<br>Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 133, 249 ( 1966 ) |
| ( 36 ) | HERTZ, C.W. | Begutachtung von Lungenfunktionsstörungen<br>Colloquium am 5./6. April 1968 in Malente/Holst.<br>Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968 |
| ( 37 ) | HOLZGREVE, H.<br>FRICK, A.<br>RUMRICH, G.<br>WIEDERHOLT, M.<br>ULLRICH, J. | Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus<br>Huber, Bern, 1965 |
| ( 38 ) | HÜTTEMANN, U.<br>HUCKAUF, H. | Analyse elliptischer Druck/Fluß- und Druck/Volumen-Diagramme der Atemwege: |

| | | |
|---|---|---|
| | | Die kompressiv wirksame obstruktive Ventilationsstörung<br>Klin. Wschr. 49, 2o5 ( 1971 ) |
| ( 39 ) | JAEGER, M.J.<br>BOUTTYS, A. | Loop formation impressure us flow diagram obtained by body plethysmographie techniques.<br>Progr. Resp. Res. 4, 116 - 13o<br>Karger-V. Basel New York 1969 |
| ( 4o ) | JAENNERET, H.<br>ROSENMUND, H.<br>ESSELIER, A.F. | Wasser- und Elektrolyt-Haushalt<br>Helv. Med. Het. 21, 191 ( 1954 ) |
| ( 41 ) | KEIDEL, W.D. | Physiologie<br>Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973 |
| ( 42 ) | KELLER, R.<br>HERZOG, H. | Erweiterte Funktionsdiagnostik obstruktiver Erkrankungen der Atemwege mit der Ganzkörperplethysmographie<br>Beitr. Klin. Tuberk. 139, 1oo ( 1969 ) |
| ( 43 ) | KRAMER, J. | Med. Klin. 69, 4o, 164o ( 1974 ) |
| | MAREAU-PICARD, A. | MTA Journal 3, 76 - 83 ( 1979 ) |

( 44 ) MARSHALL, R. The physical properties of the lungs in relation to the subdivisions of lung volume
Clin. Sci. 16, 5o7 ( 1957 )

( 45 ) MATTHYS, H. Lungenfunktionsdiagnostik mittels Ganzkörperplethysmographie, 7
Schattauer Verlag, 1972

( 46 ) MEIER-SYDOW, J. Der Fluß-Volumen-Quotient bei verschiedenen Atemmanövern
Beitr. Klin. Tuberk. 135, 336 ( 1967 ) (Verh. ber. 1966, Lungen- und Atmungsforschg.)

( 47 ) MULHAUSEN, R.O.
BLUMENTALS, A.S. Metabolic Alcalosis
Arch. Int. Med. 116, 729 ( 1965 )

( 48 ) NOLTE, D. Moderne Lungenfunktionsdiagnostik bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: die Ganzkörperplethysmographie
Med. Welt 18 ( N.V. ), 2746 ( 1967 )

( 49 ) NOLTE, D. Zur Auswertung ganzkörperplethysmographischer Meßergebnisse
Med. thorac, 24, 371 ( 1967 )

| | | |
|---|---|---|
| ( 5o ) | NOLTE, D.<br>REIF, E.<br>ULMER, W.T. | Die Ganzkörper-plethysmographie<br>Respiration 25, 14<br>( 1968 ) |
| ( 51 ) | ORLOFF, J. | The Role of Kidney in the Regulation of Acid-Base Balance<br>Yale J. Biol. Med. 29, 211<br>( 1956/57 ) |
| ( 52 ) | PFOHL, R.A. | The Kidney in Acid-Base Balance<br>Arch. Intern. Med. 116, 681 ( 1965 ) |
| ( 53 ) | PITTS, R.F. | Some Reflection on Mechanism of Action of Diuretics<br>Am. J. Med. 24, 745<br>( 1958 ) |
| ( 54 ) | PODLESCH, I. | Die Ganzkörperplethysmographie<br>Beitr. Klin. Tuberk. 133, 3o5 ( 1966 ) |
| ( 55 ) | PRIDE, N.B.<br>GRAF, P.D.<br>NADEL, J.A. | Site of maximal exspiratory flow limitation in cats<br>Physiolg. 7, 228 ( 1964 ) |
| ( 56 ) | REIN, H.<br>SCHNEIDER, M. | Einführung in die Physiologie des Menschen<br>Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 19 |

( 57 ) SALAZAR, E.
KNOWLES, J.H.
An analysis of pressure volume characteristics of the lungs
J. Appl. Physiol. 19, 97 ( 1964 )

( 58 ) SIGGARD-ANDERSON, O.
Blood Acid-Base Aligment Nomogram. Scales for pH, $pCO_2$, Base-Excess of Whole Blood of Different Haemoglobin Concentration, Plasma-Bicarbonate and plasma total - $CO_2$
Sand. J. Clin. Lab. Invest. 15, 211 ( 1963 )

( 59 ) SIGGARD-ANDERSON, O.
ENGEL, K.
Ein Mikroverfahren zur Bestimmung des pH, $pCO_2$, Base-Excess und Standardbikarbonat im Kapillarblut
Scand. J. Clin. und Lab. Invest. 12, 177 ( 196o )

( 6o ) SMIDT, U.
MUYSERS, K.
Kritische Betrachtungen zu den methodischen Grundlagen der Ganzkörperplethysmographie
Respiration 25, 116 ( 1968 )

( 61 ) TOUSSAINT, C.
VEREERSTRAETEN, P.
Effects of Blood pH Change on Potassum Excretion in the Dog.
Am. J. Physiol. 2o2, 769 ( 1962 )

( 62 ) ULMER, W.T.
REICHEL, G.
NOLTE, D.
Die Lungenfunktion (Physiologie, Pathophysiologie, Methodik) Georg Thieme Verlag, Stuttgart ( 197o )

( 63 ) ULMER, W.T.
REIF, E.
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege Dtsch. Med. Wschr. 41, 18o3 ( 1965 )

( 64 ) UTZ, G.
Auswertung ganzkörperplethysmographischer Kurven mit Hilfe eines Spezial-Rechenstabs Respiration 25, 5o5 ( 1968 )

( 65 ) WEBER, J.M.
WYLICIL, P.
Artefakte bei der Ganzkörperplethysmographie Klin. Wschr. 46, 7o8 ( 1968 )

( 66 ) WICK, R.
JAEGER, M.J.
SCHERRER, M.
Vor- und Nachteile der Körperplethysmographie als klinische Lungenfunktionsprüfung Med. thorac 21, 315 ( 1964 )

( 67 ) WOLLHEIM, E.
Diureseforschung Thieme Stuttgart 1967 Kreislauffunktion und Oedeme, S. 85

( 68 ) ZIMMERMANN, W.E.
AMMON, K.
SEITZ, D.
GROH-BRUCK, J.

Moderne Untersuchung der Atemmechanik (Ganzkörperplethysmographie) - ein wichtiger Fortschritt der praeoperativen Lungenfunktionsdiagnostik
Thoraxchir. und Vasc. Thoraxchir. 16, 4, 353 ( 1968 )

# L e b e n s l a u f

Am 4. Mai 1950 wurde ich als zweites Kind des Fernmeldetechnikers Siegfried Fröhlich und seiner Ehefrau Ilse, geborene Obst, in Frankfurt/Oder geboren.
In Balingen besuchte ich ab 1957 die Volksschule bis zum Übertritt in das dortige Gymnasium 1961. In Reutlingen absolvierte ich dann 1969 das Kepler Gymnasium mit dem Abitur.
Von 1970 bis 1973 studierte ich in Tübingen Mathematik und Biochemie. Im Sommersemester 1974 begann ich das Studium der Medizin in Würzburg.
Hier bestand ich die ärztliche Vorprüfung im März 1976, den 1. Teil der ärztlichen Prüfung im März 1977 und den 2. Teil der ärztlichen Prüfung im März 1979.
Nach dem Praktischen Jahr am Landkrankenhaus Coburg legte ich im April 1980 das Staatsexamen mit Erfolg ab.

Hans-Jörg Fröhlich

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80